

УДК 612.829.3:599.32:615.849.11

## МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ ТОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ С ПОМОЩЬЮ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА

*Чуян Е.Н., Заячникова Т.В.*

В настоящее время автоматизация и механизация почти всех видов деятельности человека связана со снижением двигательной активности. Следствием малоподвижного образа жизни человека является гипокинезия (ГК). Она возникает, например, у больных, вынужденных длительно прибывать в условиях постельного режима [9].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что при ограничении подвижности нарушается деятельность практически всех органов и систем. ГК сопровождается развитием в организме человека и животных детренированности ряда органов и систем [14, 18], структурными и функциональными изменениями в костно-мышечном аппарате [6, 7, 15], изменениями функций нервной системы [3, 5, 20], снижением экономичности деятельности сердечно-сосудистой системы [1, 8, 11], аппарата внешнего дыхания, метаболических сдвигов [10, 21]. В наших исследованиях также показано, что при гипокинетическом стрессе происходит увеличение активности симпатoadреналовой системы, изменение поведенческих реакций в тесте «открытое поле», снижение неспецифической резистентности и иммунореактивности, развитие дисинхроноза [23].

Однако, несмотря на многочисленные исследования, проведенные нами и другими авторами, не изученными остаются изменения болевой чувствительности при длительном гипокинетическом стрессе.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение модификации поведенческих реакций при экспериментально вызванной тонической боли у крыс посредством девятисуточного гипокинетического стресса.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на взрослых беспородных крысах-самцах массой 180-220 грамм, полученных из питомника научно-исследовательского института биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Для экспериментов отбирали животных со средним уровнем двигательной активности и низкой эмоциональностью, определяемых в тесте «открытого поля», которые, согласно нашим [22] и литературным [16] данным, преобладают в популяции.

Поэтому можно утверждать, что именно у этих животных развивается наиболее типичная реакция на любое воздействие.

Всех животных распределяли на 2 равноценные группы по 36 особей в каждой. Животные первой группы составляли контрольную группу (К). Ко второй группе относились крысы, подвергнутые действию стресса. Стресс моделировался ограничением подвижности (гипокинезией, ГК), что достигалось помещением крыс в специальные пеналы из оргстекла, состоящие из пяти ячеек, в которых они находились в течение девяти суток по 22 часа ежедневно. Известно, что такие клетки обеспечивают существенное ограничение подвижности животных по всем направлениям и вызывают стрессовую реакцию [9]. Животные первой и второй экспериментальных групп дополнительно подвергались воздействию экспериментально вызванной тонической боли ежедневно в течение девяти суток.

Тоническую боль изучали на модели формалинового теста, который широко применяется для исследования анальгетического действия фармакологических препаратов [24, 26]. Очаг тонической боли создавали путём подкожной инъекции 5 %-ного раствора формалина (0,08 мл на 100 грамм веса) в тыльную поверхность стопы задней конечности животного. После этого каждую крысу возвращали в свою клетку и с помощью специальной компьютерной программы (Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, г. Киев) регистрировали на протяжении 90 минут частоту (количество циклов) и продолжительность каждого цикла поведенческих реакций: болевой (вылизывание поражённой конечности) и неболевых (умывание, бег, принятие пищи, сон). Неболевые поведенческие реакции рассматривались по совокупности двигательной активности и пассивного поведения. При этом двигательная активность оценивалась по сумме времени перемещения животных по клетке и времени, затраченного животным на принятие пищи и умывания. Длительность пассивного поведения представляла сумму времени, затраченного животными на сон и покой.

Учитывая тот факт, что у грызунов болевой порог в течение суток не постоянен [25], эксперименты проводились в одно и то же время светлой половины суток (с 9.00 до 11.00 часов). В формалиновом тесте крысы использовались однократно, после чего выбывали из эксперимента

Обработку и анализ экспериментальных данных проводили с помощью параметрических методов. В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента. Обработка результатов производилась на ПК по стандартным статистическим программам.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

У животных второй группы (ГК), которые находились в условиях ограничения подвижности, болевой стресс, вызванный введением формалина, вызвал достоверные изменения в продолжительности болевой и неболевых поведенческих реакциях. Уже после суточной ГК продолжительность болевой реакции уменьшилась на 44,94 % ( $p < 0,05$ ) относительно значений в контрольной группе животных (рис. 1). При этом регистрировалось фазное изменение болевой реакции, пики которой наблюдались на 25-ой ( $67,17 \pm 8,95$  с), 40-ой ( $70,20 \pm 7,45$  с) и 50-ой

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО  
 ВЫЗВАННОЙ ТОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ С ПОМОЩЬЮ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА

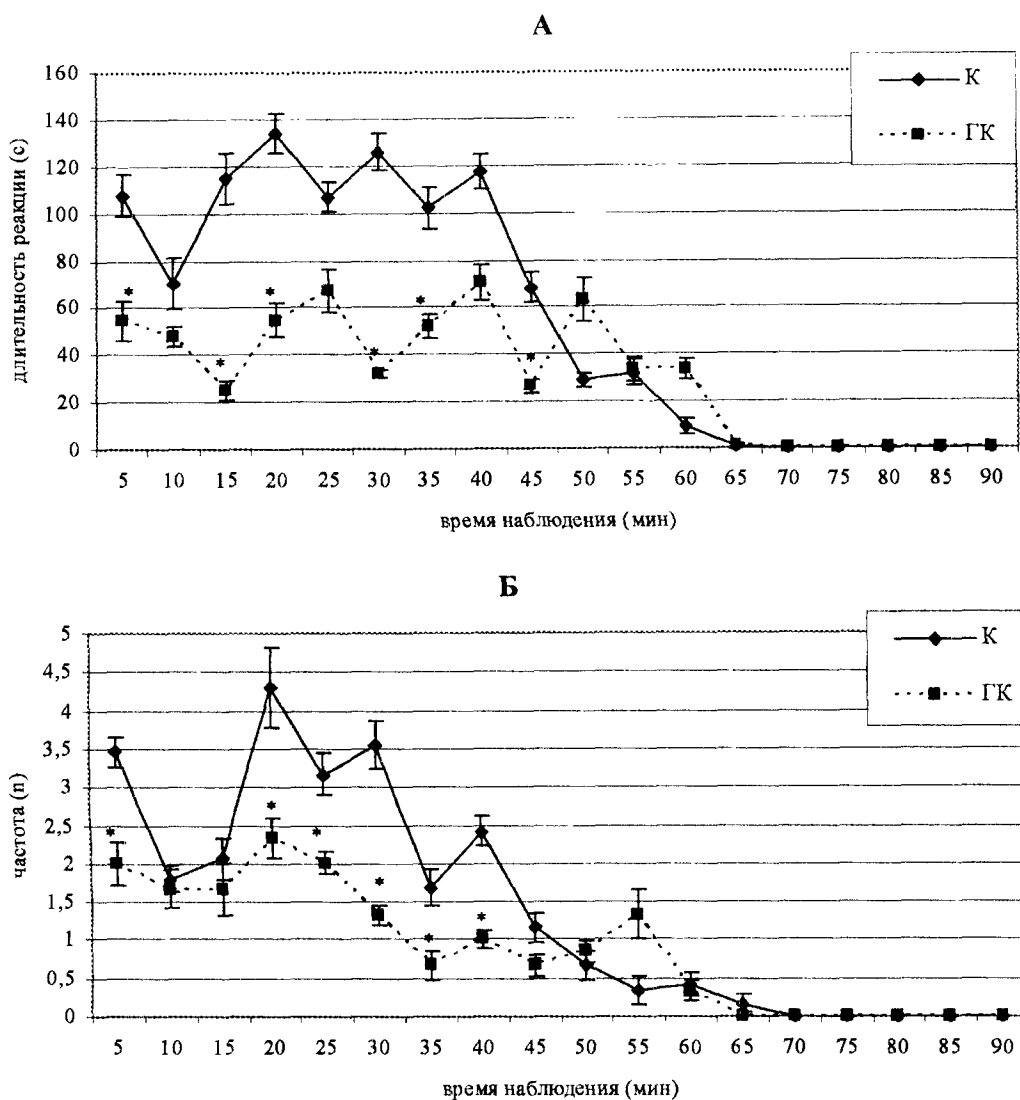


Рис. 1. Изменение продолжительности (А) и частоты (Б) болевой реакции у крыс, подвергнутых изолированному (К) и комбинированному с гипокинезией (ГК) введению 5 % раствора формалина.

Примечание: \* – достоверность различий относительно значений у животных контрольной группы.

(63,00 ± 9,26 с) минутах после инъекции формалина, тогда как у животных контрольной группы пик болевой реакции регистрировался на 20 – 40-ой минутах после введения формалина (134,23 ± 8,20 с – 117,58 ± 7,61 с) (p<0,001), после чего

отмечалось линейное уменьшение боли с полным угасанием к 65-ой минуте эксперимента (рис. 1-А).

Частота вылизывания пораженной конечности у гипокинезированных крыс после инъекции формалина была на 40,22 % ( $p < 0,05$ ) меньше значений этого показателя у крыс контрольной группы. Пик частоты вылизывания у крыс данной группы зарегистрирован на 20-ой ( $2,33 \pm 0,47$  циклов) и 55-ой минуте ( $1,35 \pm 0,33$  циклов) после начала наблюдения, тогда как у животных контрольной группы пик частоты вылизывания отмечен на 20-ой ( $4,30 \pm 0,52$  циклов), 30-ой ( $3,54 \pm 0,51$  циклов) и 40-ой ( $2,42 \pm 0,19$  циклов) минутах после инъекции формалина (рис. 1-Б).

Продолжительность неболевых реакций, напротив, увеличилась. Так, длительность реакции принятия пищи возросла в 15,67 раза ( $p < 0,001$ ), бега – в 1,63 раза ( $p < 0,01$ ), умывания – в 2,11 раза ( $p < 0,05$ ), а сна, напротив, уменьшилась в 4,88 раза ( $p < 0,01$ ) относительно значений данных показателей у животных контрольной группы.

В последующие сутки ГК наблюдались фазные изменения болевой и неболевых поведенческих реакций. На вторые сутки ГК продолжительность болевой реакции уменьшилась на 24,21 % ( $p > 0,05$ ) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы. Максимальное уменьшение продолжительности болевой реакции отмечалось на третьи (на 47,49 % ( $p < 0,05$ )) и шестые (на 41,99 % ( $p < 0,05$ )) сутки относительно значений этого показателя у животных контрольной группы. Начиная с седьмых суток ограничения подвижности, отмечалась тенденция к повышению продолжительности болевой реакции. Так, на восьмые и девятые сутки наблюдения продолжительность болевой реакции превышала значения этого показателя у животных контрольной группы на 12,06 % ( $p > 0,05$ ) и 7,85 % ( $p > 0,05$ ) соответственно (рис. 2-А).

В условиях девятисуточной ГК продолжительность неболевых поведенческих реакций изменялась следующим образом. Продолжительность пассивных неболевых поведенческих реакций, таких как покой и сон уменьшалась в среднем на 43,21 % ( $p < 0,05$ ) и 65,17 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Вместе с тем, у животных находящихся в условиях ограничения подвижности наблюдалось увеличение длительности двигательных неболевых поведенческих реакций: принятия пищи в 233,51 раза ( $p < 0,001$ ), бега – в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ), умывания – в 1,96 раза ( $p < 0,05$ ) относительно значений соответствующих показателей у крыс контрольной группы, что можно объяснить условиями ГК. Данные об увеличении продолжительности двигательных поведенческих реакций у гипокинезированных крыс согласуются с нашими предыдущими исследованиями, в которых показано, что при действии гипокинетического стресса происходит увеличение двигательной активности в тесте «открытое поле». По-видимому, это связано с тем, изменение поведения на первых этапах адаптации к действию различных экстремальных факторов является интегральным показателем характера ответа на воздействия разной природы и интенсивности.

При этом чаще всего доминирует форма поведения, связанная с повышением общей возбудимости [2, 4], которая обычно характеризуется развитием первой

**МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО  
ВЫЗВАННОЙ ТОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ С ПОМОЩЬЮ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА**

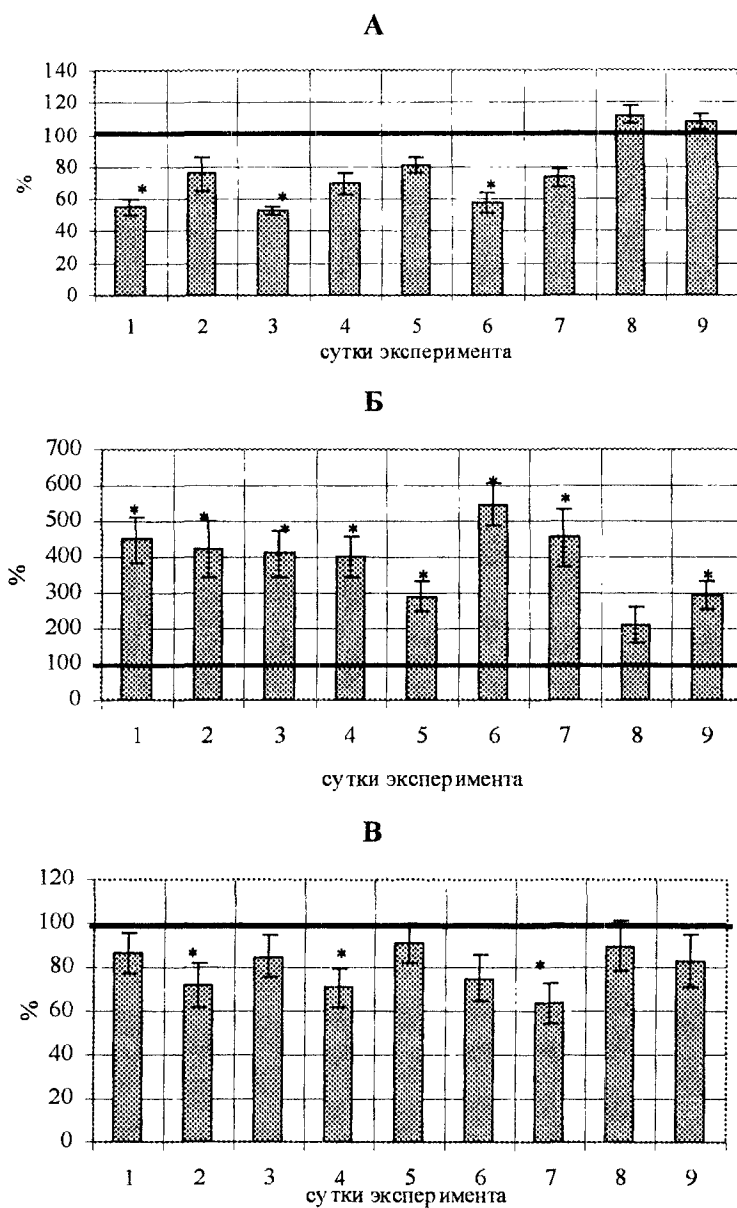


Рис. 2. Динамика продолжительности ноцицептивной реакции (А), двигательных (Б) и пассивных (В) неболевых поведенческих реакций в формалиновом тесте у крыс в течение девяти суток гипокинезии (в % относительно контроля, принятого за 100 %).

**Примечание:** \* – достоверность различий относительно значений у животных контрольной группы.

стадии стресса [23, 16]. Исследованиями А.Д. Слонима и его школы [19] показано также, что относительно непродолжительное ограничение подвижности сопровождается компенсаторным увеличением двигательной активности в оставшееся время суток с целью поддержания постоянства суточного объема общей активности. Поэтому увеличение двигательной активности у животных после ГК является оптимальным для развития адаптивного поведения и предохраняет организм от неблагоприятных последствий первого периода ограничения подвижности, когда еще не сформировалась программа гомеостатического регулирования.

### ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное воздействие ГК вызвало достоверные изменения болевой и неболевых поведенческих реакций у животных в формалиновом тесте.

2. При комбинированном действии болевого и гипокинетического стрессов у животных наблюдалось развитие в организме перекрестной или кросс-адаптации. Это означает, что адаптация к какому-либо стрессору, в частности ГК, может не только повышать устойчивость организма к действию данного стрессора, т.е. вызывать прямой защитный эффект, но и увеличивать устойчивость к действию других стрессоров, в данном случае к болевому стрессору.

### Список литературы

1. Боев В.А. Вплив експериментальної гіпокінезії на адренореактивність серцево-судинної системи кролів // Фізіологічний журн. – 1993 – Т. 39, № 4. – С. 88 – 91.
2. Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. – М.: Медицина, 1979. – 360 с.
3. Воропанова Л.С., Красновская И.А., Шейбак Т.В. и др. Значения обратных связей на осуществление реакции нонапептидергических центров гипоталамуса крыс на кратковременный иммобилизационный стресс // Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. – 1993. – № 2. – С. 128 – 130.
4. Галеева А.Ю., Жуков Д.А. Влияние эмоционального стресса на поведенческие и эндокринные показатели крыс, селектированных на противоположной способности к активному избеганию // ЖВНД. – 1996. – Т. 46, № 5. – С. 929 – 935.
5. Гриневич В.В., Красновская И.А., Полев А.П. Реакция нонапептидергических нейросекреторных клеток дополнительных групп гипоталамуса на Холодовой и иммобилизационный стресс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – № 8. – С. 201 – 205.
6. Дурнова Г.И., Бурковская Т.Е., Капланский А.С. Заживление переломов костей у крыс в периоде реадaptации после 14-ти суточного вывешивания // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1992. – Т. 26, № 4 – С. 57 – 59.
7. Золотова-Гайдамака Н.В. Влияние моделированной гипокинезии на состояние остеоцитов костной ткани у белых крыс // Тезисы Всеукраинской конференции молодых ученых, Симферополь. – 2003. – С. 40.
8. Инчина В.И., Зорькина А.В., Костин Я.В. Адаптация к физическим нагрузкам после иммобилизационного стресса // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1997. – Т. 31, № 3. – С. 35 – 39.
9. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. – М.: Медицина, 1980. – 307 с.
10. Коваленко О.М. Влияние гипокинезии на минеральный обмен костной ткани // Физиологический журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 53.



**МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО  
ВЫЗВАННОЙ ТОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ С ПОМОЩЬЮ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА**

11. Кротов В.П., Тромбовецкий Е.В. Гемодинамика у обезьян во время антиортостатической гипокинезии под углом – 6-20 // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1992. – Т. 26, № 4. – С. 54 – 57.
12. Куликов В.П., Киселев В.И., Конев И.В. Влияние различных двигательных режимов, модулирующих спонтанную активность, на поведение крыс // ЖВНД.- 1993.- Т. 43, № 2. – С. 398 – 405.
13. Медведев В.И. О проблеме адаптации // Компоненты адаптационного процесса. – Л.: Наука, 1984. – С. 3-17.
14. Мотылянская Р.Е., Каплан Э.Е., Велитченко В.К., Артамонов В.И. Двигательная активность – важное условие здорового образа жизни // Теория и практика физической культуры. – 1990. – № 1. – С. 14 – 18.
15. Оганов В.С. Исследование по гравитационной физиологии скелета и проблема остеопороза. // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 3 – С. 347 – 355.
16. Санга Вега Леонель. Роль индивидуальных особенностей двигательной активности в развитии гипокинетического стресса у крыс: Автореф. дис... канд.биол.наук 03.00.13. – Симферополь, 1991. – 21 с.
17. Семагин В.С., Зухарь А.В., Куликов М.А. Тип нервной системы, стрессоустойчивость и репродуктивная функция. – М.: Наука, 1988. – 134 с.
18. Смирнов К.В. Пищеварение и гипокинезия. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
19. Слоним А.Д. Виды и формы адаптивного поведения животных // Руководство по физиологии. Физиология поведения. Нейрофизиологические закономерности.- Л.: Наука. – 1986. – С. 23-79.
20. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.
21. Ханина М.А., Дамильченко В.Н., Мурашкевич М.А. Изменение липидного состава миокарда у крыс при физических нагрузках после воздействия длительного гипокинетического стресса // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1997. – Т. 31, № 3. – С. 23 – 25.
22. Чуян Е.Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями. Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Симферопольский гос. ун-т, 1992. – 22 с.
23. Чуян Е.Н. Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низько інтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти: Автореф. дис... докт. біол. наук: 03.00.13. – Київ. – 2004. – 42 с.
24. Du J., He L.. Alterations of spinal dorsal horn substance P following electroacupuncture analgesia – a study of the formalin test with immunohistochemistry and densitometry. – Acupunct. Electrother. Res. – 1992. – V. 17, № 1. – P. 1-6.
25. Golombek D.A., Escobar E., Burin L.J. et al. Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonist // Eur. J. Pharmacol. – 1991. –V. 194, № 1. – P. 25 – 30.
26. Oyama T., ueda M., Kuraishi Y., et al. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord // Neurosci. Res. – 1996. – V. 25. – P. 129 – 135.

*Поступила в редакцию 25.10.2005 г.*